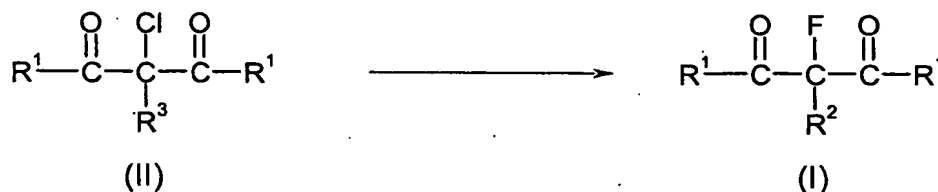


Verfahren zur Herstellung von α -Fluormalonsäuredialkylestern

Die Erfindung betrifft ein neues, vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von α -Fluormalonsäuredialkylestern.

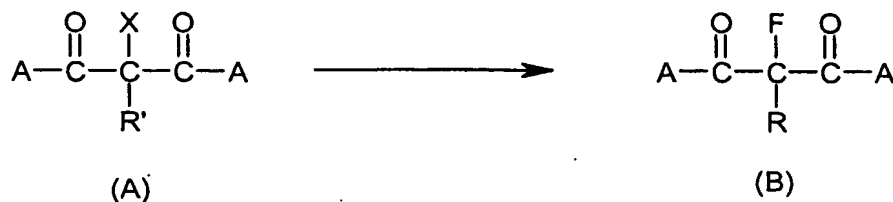
5 α -Fluor-malonsäuredialkylester sind Zwischenprodukte, die beispielsweise für die Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin (vgl. EP-A-0 970 057) verwendet werden. 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin ist ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung von Wirkstoffen, die als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden (vgl. EP-A-0 882 043 und EP-A-0 937 050).

Es ist bereits bekannt geworden, dass man α -Fluor- β -ketoester der Formel (I) ausgehend von α -Chlor- β -ketoestern der Formel (II) durch Reaktion mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an ein Trialkylamin bei Temperaturen von 103 °C bis 130°C unter Druck erhalten kann.



Ein wesentlicher Nachteil dieses Verfahrens ist, dass das Arbeiten unter Druck einen erhöhten apparativen Aufwand und besondere sicherheitstechnische Maßnahmen erfordert. Aus diesem Grund ist dieses Verfahren für die großtechnische Anwendung ungeeignet.

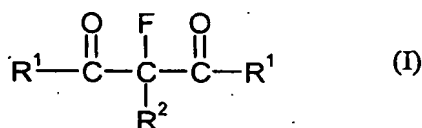
In einem anderen Verfahren (vgl. DE-A-42 37 882) erfolgt die Darstellung von α -Fluor- β -dicarbonylverbindungen der Formel (B) ausgehend von Dicarbonylverbindungen der Formel (A) durch Reaktion mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an ein Trialkylamin bei Temperaturen von 20°C bis 100°C.



Nachteilig ist bei diesem Verfahren im Falle der Herstellung von α -Fluormalonsäuredialkylestern die lange Reaktionszeit, die trotz Anwendung hoher Überschüsse an Fluorwasserstoff und Triethylamin 72 Stunden beträgt.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, ein Verfahren zur Herstellung von α -Fluor-malonsäuredialkylestern bereitzustellen, das die Darstellung ohne Anwendung von Überdruck in guten Ausbeuten und kürzeren Reaktionszeiten trotz niedriger Überschüsse an Fluorwasserstoff und Triethylamin ermöglicht, wodurch die Raum-Zeit-Ausbeute verbessert wird. Insbesondere sollte ein Verfahren gefunden werden, das durch den geringeren Verbrauch an Ausgangs-

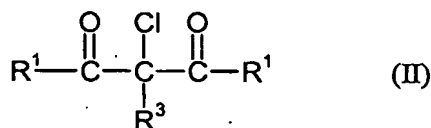
Es wurde nun gefunden, dass man α -Fluormalonsäuredialkylester der allgemeinen Formel (I),



in welcher

- 10 R^1 für Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und
 R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

erhält, wenn man eine Dicarbonylverbindung der allgemeinen Formel (II),



in welcher

- 15 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und
 R^3 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an Triethylamin bei Temperaturen von 103°C bis 115°C umsetzt.

In den Verbindungen der Formel (II) steht R^1 insbesondere für Methoxy oder Ethoxy.

- 20 In den Verbindungen der Formel (II) steht R^1 besonders bevorzugt für Ethoxy.

In den Verbindungen der Formel (I) steht R^2 insbesondere für Wasserstoff.

Die oben aufgeführten oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restedefinitionen gelten sowohl für die Ausgangsverbindungen der Formel (II) als auch entsprechend für die Endprodukte der Formel (I).

5 Es ist als ausgesprochen überraschend zu bezeichnen, dass beim erfindungsgemäßen Verfahren; das unter Normaldruck und nur mit geringen Überschüssen an Fluorwasserstoff und Triethylamin durchgeführt wird, eine bis zu zehnfach bessere Raum-Zeit-Ausbeute erzielt werden kann. Besonders überraschend ist, dass α -Fluormalonsäuredialkylester in ebenso guten Ausbeuten erhalten werden wie bei den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren, die bei Normaldruck und niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden, da der Fachmann bei höheren Temperaturen
10 eine partielle Zersetzung und folglich niedrigere Ausbeuten erwartet.

Das erfindungsgemäße Verfahren weist eine Reihe von Vorteilen auf. So werden α -Fluormalonsäuredialkylester schon nach einem Bruchteil der Reaktionszeit erhalten, die bei bekannten Verfahren unter Normaldruck üblich ist. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren beträgt die Reaktionszeit 15 Stunden, während bei bekannten Verfahren 72 Stunden Reaktionszeit
15 erforderlich sind (vgl. DE-A 42 37 892). Von besonderer Bedeutung ist, dass eine gute Raum-Zeit-Ausbeute erzielt wird, obwohl die Reaktion bei Normaldruck durchgeführt werden kann. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass trotz der relativ kurzen Reaktionszeit nur geringe Überschüsse an Fluorwasserstoff und Triethylamin nötig sind. Daher ist das neue Verfahren insbesondere für die großtechnische Anwendung gut geeignet.

20 Die Dicarbonylverbindungen der allgemeinen Formel (II) und alle anderen Ausgangsverbindungen sind gängige Handelsprodukte oder können durch einfache Verfahren aus diesen hergestellt werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden im Allgemeinen Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Triethylamin verwendet, die pro Mol Triethylamin 1 bis 2
25 Mole Fluorwasserstoff enthalten, vorzugsweise pro Mol Triethylamin 1,2 bis 1,8 Mole Fluorwasserstoff, besonders bevorzugt 1,4 bis 1,5 Mole.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden im Allgemeinen pro Mol Ausgangsverbindung der Formel (III) 1 bis 4 Mole Triethylamin als Anlagerungsprodukt mit Fluorwasserstoff verwendet, vorzugsweise 1,2 bis 2,5 Mole, besonders bevorzugt 1,4 bis 2 Mole.

30 Die Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Triethylamin können *in situ* durch Zudosieren von Triethylamin zu flüssigem Fluorwasserstoff hergestellt werden. Alternativ können die

Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Triethylamin *in situ* durch Zudosieren von Fluorwasserstoff zu Triethylamin erhalten werden.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem kleinen Bereich variiert werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von 103°C bis 115°C, vorzugsweise bei Temperaturen von 105°C bis 110°C.

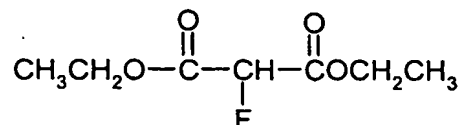
Das erfindungsgemäße Verfahren wird unter Normaldruck durchgeführt. Unter Normaldruck im Sinne der Erfindung werden Drücke von 800 bis 1200 mbar verstanden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man im Allgemeinen wie folgt vor: In einem Reaktionsbehälter wird das Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an Triethylamin vorgelegt. Die Dicarbonylverbindungen der allgemeinen Formel (II) werden sofort oder beim Erwärmen dazudosiert. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 105°C bis 110°C erhitzt und nachgerührt. Anschließend wird abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und gegebenenfalls destilliert. Zur besseren Trennung des Produktes vom Wasser kann der einmalige oder mehrmalige Einsatz eines Extraktionsmittels vorteilhaft sein. Beispielfhaft können Xylol, Toluol oder Methylenchlorid verwendet werden.

Vorzugsweise wird bei der Reaktionstemperatur so lange nachgerührt, bis das Ausbeuteoptimum erreicht ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird beispielsweise zur Herstellung von α -Fluormalonsäure-diethylester verwendet, der beispielsweise als Zwischenprodukt für die Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin (vgl. EP-A-970 057) verwendet werden kann. 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin wird zur Herstellung von Fluor-substituierten Heterocyclen verwendet werden, die beispielsweise biologisch aktiv oder als Zwischenprodukte für Pflanzenschutzmittel von Interesse sind (vgl. N. Ishikawa, J. Fluorine Chem. 1984, 25, 203, oder EP-A 970 057).

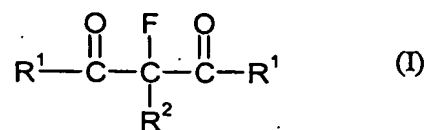
Das nachfolgende Beispiel dient zur Erläuterung der Erfindung. Die Erfindung ist jedoch nicht auf das Beispiel limitiert.

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1** α -Fluormalonsäurediethylester

- 137 g (0,85 mol) Triethylamin-trishydrofluorid werden vorgelegt. 86 g (0,85 mol) Triethylamin werden bei 80°C zugegeben. Dann werden bei 80°C in 2 Stunden 195 g (1 mol) α -Chlormalonsäurediethylester zudosiert. Anschließend rührt man 15 Stunden bei Rückfluss (105 bis 110°C) unter Normaldruck nach. Zur Isolierung des Reaktionsproduktes gibt man bei 60°C 200 g Xylol und dann 215 g Wasser zur Reaktionsmischung und trennt dann die Phasen bei 60°C. Die wässrige Phase wird mit 100 g Xylol extrahiert.
- 10 Die beiden organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum destilliert. Die erste Fraktion ist Xylol. Die zweite Fraktion (156 g) enthält α -Fluormalonsäurediethylester mit 96 % Gehalt. Das sind 0,84 mol oder 84 % Ausbeute.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

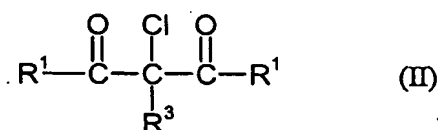


in welcher

R¹ für Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),



in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat und

R³ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an Triethylamin bei Temperaturen von 103°C bis 115°C bei Normaldruck umsetzt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) R¹ für Methoxy oder Ethoxy steht.

3. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (I) und (II) R² und R³ jeweils für Wasserstoff stehen.

4. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren bei Temperaturen von 105°C bis 110°C durchgeführt wird.

5. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an Triethylamin pro Mol Triethylamin 1 bis 2 Mole Fluorwasserstoff enthält.

6. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man bezogen auf Verbindungen der Formel (II) 1 bis 4 Mol Triethylamin einsetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C67/307 C07C69/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 100 41 618 A (BAYER AG) 7 March 2002 (2002-03-07) the whole document	1-6
Y	DE 42 37 882 A (BAYER AG) 11 May 1994 (1994-05-11) cited in the application page 3, line 12 - line 20 page 4, line 1 - line 5 page 4, line 39 - line 51 Verbindungen der Formel (Ia) und (IIa) page 4, line 60 - line 63; claims 1-10; example 1	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 2005

Date of mailing of the international search report

24/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009117

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10041618	A	07-03-2002	DE 10041618 A1	07-03-2002
			AU 8979901 A	04-03-2002
			WO 0216304 A1	28-02-2002
DE 4237882	A	11-05-1994	DE 4237882 A1	11-05-1994
			DE 59305389 D1	20-03-1997
			EP 0597329 A2	18-05-1994
			JP 3315222 B2	19-08-2002
			JP 6219987 A	09-08-1994
			US 5391811 A	21-02-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/009117

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C67/307 C07C69/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 100 41 618 A (BAYER AG) 7. März 2002 (2002-03-07) das ganze Dokument	1-6
Y	DE 42 37 882 A (BAYER AG) 11. Mai 1994 (1994-05-11) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 12 - Zeile 20 Seite 4, Zeile 1 - Zeile 5 Seite 4, Zeile 39 - Zeile 51 Verbindungen der Formel (Ia) und (IIa) Seite 4, Zeile 60 - Zeile 63; Ansprüche 1-10; Beispiel 1	1-6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Januar 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/01/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seelmann, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009117

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
DE 10041618	A	07-03-2002	DE	10041618	A1		07-03-2002	
			AU	8979901	A		04-03-2002	
			WO	0216304	A1		28-02-2002	
<hr/>								
DE 4237882	A	11-05-1994	DE	4237882	A1		11-05-1994	
			DE	59305389	D1		20-03-1997	
			EP	0597329	A2		18-05-1994	
			JP	3315222	B2		19-08-2002	
			JP	6219987	A		09-08-1994	
			US	5391811	A		21-02-1995	
<hr/>								